

DEUTSCHE DEMOKRATISCHE REPUBLIK



(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

## PATENTSCHRIFT

(18) DD (11) 261 158 A1

4(51) C 07 D 487/04

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) WP C 07 D / 299 144 8

(22) 08.01.87

(44) 19.10.88

(71) Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Universitätsplatz 10, Halle, 4020, DD

(72) Böhm, Ralf, Prof. Dr.; Henkel, Lutz, Dipl.-Pharm.; Pech, Reinhard, Dr. Dipl.-Chem., DD

(54) Verfahren zur Herstellung von 2-Aminoalkyl-3,4-dihydro-4-oxo-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidinen

(55) Pharmazie, Synthese, Substitution, Wirkstoffentwicklung, Pyrrol, Pyrimidin, Pyrrolo[2,3-d]pyrimidin, Aminoalkane, Thioether,  $\alpha$ -Halogenacylhalogenide

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von

2-Aminoalkyl-3,4-dihydro-4-oxo-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidinen der allgemeinen Formel I,

worin  $R^1$  = alkyl, $R^2$  und  $R^3$  = H, alkyl, heteroalkylen, aryl

bedeuten. Diese Verbindungen stellen potentielle Pharmaka dar. Sie sind gleichzeitig Zwischenprodukte der pharmazeutischen Industrie. Ziel der Erfindung ist es, ausgehend von

5-Alkylthio-2-amino-3,4-dicarbamoyl-1H-pyrrolen der allgemeinen Formel IV,

worin  $R^1$  = alkylbedeutet, 2-Aminoalkyl-3,4-dihydro-4-oxo-7H-pyrrolo[2,3-d]-pyrimidine der allgemeinen Formel I darzustellen. Die Synthese der Verbindungen der allgemeinen Formel I erfolgt durch schrittweise Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formel IV mit  $\alpha$ -Halogenacylhalogeniden und Aminen zu den Zwischenprodukten der allgemeinen Formeln II und III, worin  $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$  obige Bedeutung besitzen, die anschließend unter basischen Bedingungen zu den Endprodukten der allgemeinen Formel I cyclisiert werden.

ISSN 0433-8461

5 Seiten

#### Patentanspruch:

Verfahren zur Herstellung von 2-Aminoalkyl-3,4-dihydro-4-oxo-7 H-pyrrolo[2.3-d]pyrimidinen der allgemeinen Formel I,

worin

$R^1$  = alkyl,

$R^2$  und  $R^3$  = H, alkyl, heteroalkylen, aryl

bedeuten,

gekennzeichnet dadurch, daß 5-Alkylthio-2-amino-3,4-dicarbamoyl-1 H-pyrrole der allgemeinen Formel IV, worin

$R^1$  = alkyl

bedeutet,

mit  $\alpha$ -Halogenacylhalogeniden in einem organischen Lösungsmittel zu 5-Alkylthio-3,4-dicarbamoyl-2-( $\alpha$ -halogenacylamino)-1 H-pyrrolen der allgemeinen Formel II, worin

$R^1$  = alkyl

bedeutet,

umgesetzt werden, die anschließend in einer Reaktion mit Aminen in einem organischen Lösungsmittel zu 5-Alkylthio-2-( $\alpha$ -aminoacylamino)-3,4-dicarbamoyl-1 H-pyrrolen der allgemeinen Formel III, worin

$R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$  obige Bedeutung besitzen, reagieren, die in einer letzten Stufe unter basischen Bedingungen zu den Endprodukten der allgemeinen Formel I cyclisieren.

Hierzu 1 Seite Formeln

#### Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Synthese von 2-Aminoalkyl-3,4-dihydro-4-oxo-7 H-pyrrolo[2.3-d]pyrimidinen der allgemeinen Formel I,

worin

$R^1$  = alkyl,

$R^2$  und  $R^3$  = H, alkyl, heteroalkylen, aryl

bedeuten.

Die Verbindungen stellen potentielle Pharmaka und gleichzeitig Zwischenprodukte der pharmazeutischen Industrie dar.

#### Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Verbindungen der allgemeinen Formel I werden bisher weder in der Patent- noch in der Fachliteratur beschrieben. Damit werden erstmals 2-Aminoalkyl-3,4-dihydro-4-oxo-7 H-pyrrolo[2.3-d]pyrimidinderivate mit obigem Substitutionsmuster hergestellt, während bisher vor allem 4-Aminopyrrolo[2.3-d]pyrimidine (DE 3036390; DE 3111155; DE 2818676; EP 5205; US 3988338; Chem. Ber. 1976, 109 [9], 2983-85; J. Amer. Chem. Soc. 87 [9], 1895-2003, 1985) und 2-Amino-5-aminomethylpyrrolo[2.3-d]pyrimidine (EP 79447; EP 119591) hergestellt und getestet worden sind.

#### Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist es, eine einfache und schnelle Herstellungsmethode für bisher nicht zugängliche 2-Aminoalkyl-3,4-dihydro-4-oxo-7 H-pyrrolo[2.3-d]pyrimidine der allgemeinen Formel I mit gut zugänglichen Ausgangsprodukten zu entwickeln, um damit die Palette potentieller Pharmaka bzw. interessanter Zwischenprodukte zu erweitern.

#### Darstellung des Wesens der Erfindung

Aufgabe der Erfindung ist ein Verfahren zur Synthese von 2-Aminoalkyl-3,4-dihydro-4-oxo-7 H-pyrrolo[2.3-d]pyrimidinen der allgemeinen Formel I,

worin

$R^1$  = alkyl,

$R^2$  und  $R^3$  = H, alkyl, heteroalkylen, aryl

bedeuten.

Erfindungsgemäß wird die Aufgabe dadurch gelöst, daß 5-Alkylthio-2-amino-3,4-dicarbamoyl-1 H-pyrrole der allgemeinen Formel IV,

worin  $R^1$  = alkyl

bedeutet,

mit  $\alpha$ -Halogenacylhalogeniden in einem organischen Lösungsmittel umgesetzt werden. Die hierbei entstehenden 5-Alkylthio-2-( $\alpha$ -halogenacylamino)-3,4-dicarbamoyl-1-H-pyrrole der allgemeinen Formel II,

worin

$R^1$  = alkyl

bedeutet,

werden mit Aminen in einem organischen Lösungsmittel zur Reaktion gebracht. Die auf diese Weise gewonnenen substituierten 5-Alkylthio-2-( $\alpha$ -aminoacylamino)-3,4-dicarbamoyl-1-H-pyrrole der allgemeinen Formel III,

worin

$R^1$  = alkyl,

$R^2$  und  $R^3$  = H, alkyl, heteroalkylen, aryl

bedeuten,

werden unter basischen Bedingungen zu den Endprodukten der allgemeinen Formel I cyclisiert. Die Aufarbeitung der Zwischen- und Endprodukte erfolgt in an sich bekannter Weise.

#### Ausführungsbeispiele

Die Erfindung soll nachstehend an drei Ausführungsbeispielen erklärt werden.

##### Beispiel 1

Darstellung von 2-(Chloracetylamino)-3,4-dicarbamoyl-5-methylthio-1-H-pyrrol

$C_8H_{11}ClN_4O_3S$  (290,70)

0,01 mol 2-Amino-3,4-dicarbamoyl-5-methylthio-1-H-pyrrol wird in 25 ml Dimethylformamid gelöst. Zu dieser Lösung wird 0,01 mol Chloracetylchlorid zugetropft und das Gemisch 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach gießt man auf Wasser und saugt den gebildeten Niederschlag ab.

Das Produkt wird aus Methanol umkristallisiert.

Schmelzpunkt: 243–245°C

Ausbeute: 79%

In analoger Weise wurde hergestellt:

2-(Chloracetylamino)-3,4-dicarbamoyl-5-ethylthio-1-H-pyrrol,  $C_{10}H_{13}ClN_4O_3S$  (304,75)

Schmelzpunkt: 197–199°C, Ausbeute: 84%

##### Beispiel 2

Darstellung von 3,4-Dicarbamoyl-5-methylthio-2-(morpholinoacetylamino)-1-H-pyrrol

$C_{12}H_{18}N_6O_4S$  (341,39)

Zu 0,01 mol 2-(Chloracetylamino)-3,4-dicarbamoyl-5-methylthio-1-H-pyrrol werden in 20 ml Dimethylformamid 0,02 mol Morpholin zugesetzt. Es wird 2 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Erkalten gießt man den Reaktionsansatz auf Wasser und saugt den Niederschlag ab.

Das Produkt wird aus Ethanol umkristallisiert.

Schmelzpunkt: 272–275°C

Ausbeute: 74%

In analoger Weise werden die in Tabelle 1 zusammengefaßten Verbindungen dargestellt.

Tabelle 1:

Verbindungen gemäß Formel III

Nr.	$R^1$	$R^2$	$R^3$
1	$CH_3$	H	$C_6H_5$
2	$CH_3$	H	$o-CH_3C_6H_4$
3	$CH_3$	H	$o-CH_3OC_6H_4$
4	$CH_3$	H	$o,m-(CH_3)_2-C_6H_3$
5	$CH_3$	H	$m-CH_3C_6H_4$
6	$CH_3$	H	$m-ClC_6H_4$
7	$CH_3$	H	$o-ClC_6H_4$

Nr.	Summenformel	Molmasse	Ausbeute (%)	Schmelzpunkt (°C)
1	$C_{18}H_{17}N_6O_4S$	347,39	75	229–30
2	$C_{19}H_{19}N_6O_4S$	361,42	84	233–35
3	$C_{19}H_{19}N_6O_5S$	377,42	72	157–59
4	$C_{17}H_{21}N_6O_4S$	375,45	87	210–13
5	$C_{19}H_{19}N_6O_4S$	361,42	82	205–07
6	$C_{18}H_{19}ClN_6O_4S$	381,84	75	182–84
7	$C_{18}H_{19}ClN_6O_4S$	381,84	85	231–32

In analoger Weise wurden des weiteren folgende Derivate dargestellt:

3,4-Dicarbamoyl-5-ethylthio-2-(morpholinoacetylamino)-1-H-pyrrol,  $C_{14}H_{21}N_6O_4S$  (355,41)

Schmelzpunkt: 239–40°C

Ausbeute: 79%

3,4-Dicarbamoyl-6-ethylthio-2-(1,2,3,4-tetrahydroisochinolinosacetylamino)-1 H-pyrrol,  $C_{19}H_{23}N_5O_3S$  (401,50)

Schmelzpunkt: 235–36°C

Ausbeute: 82%

3,4-Dicarbamoyl-6-methylthio-2-(1,2,3,4-tetrahydroisochinolinosacetylamino)-1 H-pyrrol,  $C_{18}H_{21}N_5O_3S$  (387,46)

Schmelzpunkt: 278–80°C

Ausbeute: 87%

### Beispiel 3

Darstellung von 5-Carbamoyl-8-methylthio-2-morpholinomethyl-3,4-dihydro-4-oxo-7 H-pyrrolo[2,3-d]-pyrimidin,

$C_{18}H_{17}N_5O_2S$  (323,37)

0,01 mol 3,4-Dicarbamoyl-6-methylthio-2-(morpholinoacetylamino)-1 H-pyrrol wird in 25 ml Natronlauge (4 mol/l) gelöst und für 2 min zum Kochen gebracht. Nach Erkalten der Lösung wird mit HCl (2 mol/l) neutralisiert und der Niederschlag abgesaugt.

Schmelzpunkt: 355–57°C

Ausbeute: 70%

In analoger Weise werden die in Tabelle 2 zusammengefaßten Verbindungen dargestellt.

Tabelle 2:

Verbindungen gemäß Formel I

Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
1	CH <sub>3</sub>	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
2	CH <sub>3</sub>	H	o-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
3	CH <sub>3</sub>	H	o-CH <sub>2</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
4	CH <sub>3</sub>	H	o,m-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>
5	CH <sub>3</sub>	H	m-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
6	CH <sub>3</sub>	H	m-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
7	CH <sub>3</sub>	H	o-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>

Nr.	Summenformel	Molmasse	Ausbeute (%)	Schmelzpunkt (°C)
1	C <sub>19</sub> H <sub>15</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S	329,38	77	253–55
2	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S	343,41	81	210–12
3	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S	359,41	79	201–02
4	C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S	367,44	80	190–92
5	C <sub>16</sub> H <sub>17</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S	343,41	76	178–79
6	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S	363,82	72	240–41
7	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S	363,82	80	271–72

In analoger Weise wurden des weiteren folgende Derivate dargestellt:

5-Carbamoyl-6-ethylthio-2-(morpholinomethyl)-3,4-dihydro-4-oxo-7 H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin

$C_{19}H_{19}N_5O_2S$  (337,39)

Schmelzpunkt: 210–12°C

Ausbeute: 75%

5-Carbomoyl-6-ethylthio-2-(1,2,3,4-tetrahydroisochinolinosomethyl)-3,4-dihydro-4-oxo-7 H-pyrrolo-[2,3-d]pyrimidin

$C_{19}H_{21}N_5O_2S$  (383,46)

Schmelzpunkt: 220–21°C

Ausbeute: 72%

5-Carbamoyl-6-methylthio-2-(1,2,3,4-tetrahydroisochinolinosomethyl)-3,4-dihydro-4-oxo-7 H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin

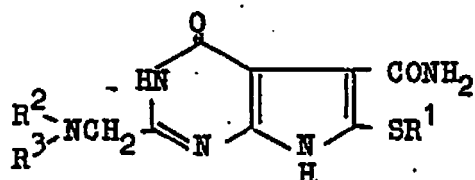
$C_{18}H_{19}N_5O_2S$  (369,44)

Schmelzpunkt: 238–40°C

Ausbeute: 73%

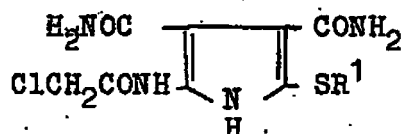
Formelblatt

Formel I



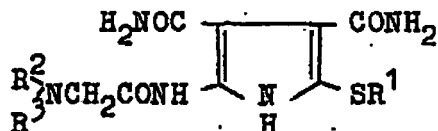
R¹ = alkyl  
R², R³ = H, alkyl,  
heteroalkylen,  
aryl

Formel II



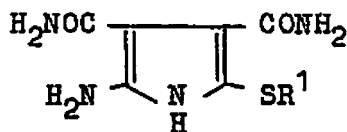
R¹ = alkyl

Formel III



R¹ = alkyl  
R², R³ = H, alkyl,  
heteroalkylen,  
aryl

Formel IV



R¹ = alkyl